

## Infecciones respiratorias en la fibrosis quística

Dr. JOSÉ GONZÁLEZ VALDÉS<sup>1</sup> Y Dra. GLADYS ABREU SUÁREZ<sup>2</sup>

### RESUMEN

Las exacerbaciones infecciosas son la principal causa de mortalidad en la fibrosis quística. La obstrucción de vías aéreas por secreciones viscosas, trastornos de la inmunidad local y factores de adherencia e invasividad bacteriana, contribuyen a la patogénesis, asociados a intensa respuesta inflamatoria persistente: *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* son los principales agentes infecciosos, también está la *Burkholderia cepacia* como patógeno importante por su multiresistencia, con deterioro clínico y muerte. Las exacerbaciones se caracterizan por aumento de signos y síntomas pulmonares y de las secreciones de vías aéreas, manifestaciones generales e infiltrados en la radiografía. El tratamiento debe ser multidisciplinario y favorecer el drenaje de las secreciones, controlar la respuesta inflamatoria excesiva y mantener un óptimo estado nutricional. La antibioticoterapia agresiva va dirigida al patógeno sospechado o aislado. Se recomienda la combinación de una penicilina antipseudomonas o cefalosporina con un aminoglucósido, 14 d. Este esquema puede utilizarse en recurrencias o cada 3 meses en pacientes colonizados con pseudomonas. Aerosoles con antibióticos se usan preferentemente para prevenir recurrencias.

**Descriptor DeCS:** FIBROSIS QUISTICA/quimioterapia; FIBROSIS QUISTICA/complicaciones; INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO/complicaciones; ANTIBIOTICOS/uso terapéutico.

La fibrosis quística (FQ) en la enfermedad autosómica recesiva es más frecuente en la población blanca.<sup>1-4</sup> El defecto genético se debe a mutaciones en un gen del brazo largo del cromosoma 7 que codifica para el factor regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). Este factor interviene en el balance de fluidos a través de las células epiteliales, actúa como un canal para el pase del cloro e inhibe la absorción de

sodio.<sup>1,2,4,5</sup> La deficiencia de CFTR se asocia al transporte disminuido de cloro, sodio y agua a través de las células, por lo que da lugar a manifestaciones en varios aparatos y sistemas.<sup>1,3,4</sup> En el aparato respiratorio se producen secreciones mucosas deshidratadas, extremadamente viscosas, que obstruyen las vías aéreas y secundariamente se infectan. La infección crónica persistente inicialmente es por *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae* y finalmente coloniza la *Pseudomonas aeruginosa*. La intensa respuesta inflamatoria del huésped a esta endobronquitis crónica produce más daño hístico y da por resultado las bronquiectasias y la falla respiratoria.<sup>1,4,6,7</sup>

A pesar de ser una enfermedad multisistémica, las manifestaciones respiratorias son la principal causa de morbilidad y mortalidad en la FQ,<sup>2,6-8</sup> por lo que, facilitar el drenaje de las secreciones y combatir las

<sup>1</sup> Especialista de II Grado en Pediatría y Administración de Salud. Profesor Titular de Pediatría. Facultad "General Calixto García" del ISCMH. Hospital Pediátrico Docente "Centro Habana".

<sup>2</sup> Especialista de II Grado en Pediatría. Profesora Auxiliar y Jefa del Departamento de Pediatría. Facultad "General Calixto García" del ISCMH. Hospital Pediátrico Docente "Centro Habana".

infecciones respiratorias están entre las principales estrategias para el tratamiento de estos enfermos.<sup>1,9-12</sup>

## PATOGENIA

Aunque otras enfermedades pulmonares obstructivas también presentan infecciones respiratorias recurrentes, la secuencia precisa que resulta de un deficiente CFTR hasta la aparición de una enfermedad broncopulmonar crónica no está claramente definida.<sup>3,6</sup> La inflamación es una respuesta defensiva del organismo contra la infección. Sin embargo, se han detectado marcadores importantes de inflamación en los pulmones de niños fibroquísticos asintomáticos, en los primeros meses de la vida, sin evidencias de infección.<sup>3,5,6,11</sup>

No se han demostrado deficiencias en la inmunidad sistémica de pacientes fibroquísticos y se ha planteado que existen alteraciones en las defensas locales y los factores asociados al patógeno bacteriano.<sup>3,12</sup> Recientemente se ha identificado un péptido con propiedades antibacterianas, la defensina humana beta 1, que es producida por las células epiteliales y que es inactivada en la vía aérea de los pacientes FQ por las altas concentraciones de sales. Este pudiera ser el enlace entre el defecto genético y la patogénesis de las infecciones broncopulmonares crónicas.<sup>2,3,13,14</sup> Además, las células epiteliales normales también producen interleucina 10 (IL-10) que es una potente citokina reguladora que disminuye o modera la respuesta inflamatoria y la activación de células T. Esta citokina está disminuida en pacientes FQ.<sup>3,6,11</sup> El epitelio de la vía aérea normal no produce interleucina 8 (IL-8) ni expresa moléculas de adhesión ICAM-1; sin embargo, el epitelio de los fibroquísticos los produce activamente, atrae neutrófilos al pulmón y contribuye a una excesiva inflamación local.<sup>3,6,11</sup>

El neutrófilo es la principal célula inflamatoria de las vías aéreas en la FQ.<sup>12,15</sup> Libera metabolitos del oxígeno y enzimas, como la elastasa del neutrófilo. Además del daño hístico, la elastasa estimula al epitelio a producir IL-8 y perpetúa la respuesta inflamatoria.<sup>3,11</sup>

Esta enzima también incrementa la producción de *mucus*, y contribuye a la obstrucción.<sup>6</sup> El DNA liberado de los neutrófilos lisados incrementa aún más la viscosidad del esputo.<sup>3,7,10</sup>

Las bacterias y sus productos también promueven la generación de citokinas y otros quimioatrayentes.<sup>15</sup>

La *Pseudomonas aeruginosa* puede ser eliminada en inmunocompetentes, pero en la FQ su colonización casi siempre termina en infección persistente. Se piensa que coloniza primero las vías respiratorias altas y después desciende.<sup>15</sup> Su adherencia inicial es favorecida por pili bacterianos, proteasas exopolisacárido mucoide y otras sustancias,<sup>12,15</sup> que se adhieren más ávidamente al *mucus* y a células dañadas que a células intactas.<sup>16</sup> Las proteasas liberadas por la *Pseudomonas* facilitan la colonización, dañan el tejido, digieren inmunoglobulinas y fracciones del complemento<sup>3,12,15</sup> y afectan la opsonización y la fagocitosis. Los anticuerpos antipseudomonas se unen a los antígenos y forman inmunocomplejos que también contribuyen al daño pulmonar.<sup>12</sup>

Una vez establecida la infección crónica, la *Pseudomonas aeruginosa* desarrolla preferencialmente un fenotipo mucoide, y forma microcolonias cubiertas de exopolisacárido (alginato). Esta cubierta también interfiere con la opsonización y fagocitosis del organismo.<sup>6,15</sup>

El *Staphylococcus aureus* también posee factores de adherencia (adhesinas) resistentes a proteasas,<sup>16-18</sup> con mayor avidez por la capa de *mucus*.<sup>18</sup>

## MICROBIOLOGÍA

El *Staphylococcus aureus* es el microorganismo colonizador inicial, la tercera parte de los pacientes está infectada al realizarse el diagnóstico de la enfermedad, y puede persistir por largos períodos.<sup>16-18</sup>

La *Pseudomonas aeruginosa* es el patógeno predominante al finalizar la primera década de la vida<sup>1</sup> aunque puede evidenciarse infección por *Pseudomonas* en niños menores de 5 años de edad.<sup>3</sup>

La *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia* ha emergido como un patógeno importante en la FQ por su multirresistencia a antimicrobianos y asociarse a un gran deterioro pulmonar y muerte.<sup>18-21</sup>

Macri reporta para la población fibroquística de América Latina el 46,1 % de *Pseudomonas aeruginosa*, el 32,4 % de *S. aureus* y el 1,9 % de *B. cepacia* (Registro Latinoamericano de FQ-1994).

Congreso Latinoamericano de FQ, La Habana, 1997).

Menos frecuentemente se aíslan *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Proteus spp*, *Neumococos*, *Xanthomonas maltophilia*, micobacterias no tuberculosas y *Candida albicans*.<sup>1,9,22</sup>

*Aspergillus fumigatus* puede complicar la FQ con una aspergillosis broncopulmonar alérgica en el 10-20 % de los casos,<sup>3,23</sup> y contribuye a la inflamación y aparición de bronquiectasias.<sup>3</sup>

No se ha definido bien el papel de los virus,<sup>22</sup> se plantea que pueden contribuir a exacerbar los trastornos respiratorios,<sup>9,24</sup> pero con una frecuencia de infecciones similar a la de niños sanos.<sup>25</sup>

La infección es la complicación más frecuente en el trasplante cardiopulmonar en la FQ. En pacientes trasplantados es común la *Pseudomonas aeruginosa* a partir de colonización persistente en el remanente de tráquea del enfermo. Las infecciones por *Citomegalovirus* son frecuentes a partir del bloque trasplantado. También pueden aparecer *Herpes virus*, *Ebstein-Barr virus* y *Pneumocystis carinii* por la terapia inmunosupresora.<sup>26</sup>

## CUADRO CLÍNICO

Las exacerbaciones respiratorias infecciosas se caracterizan por un incremento en los síntomas pulmonares y las secreciones de las vías aéreas. Son usuales el aumento en la frecuencia y la duración de la tos, mayor producción de un esputo más oscuro. Disminuye la tolerancia al ejercicio y el apetito. Se incrementan la disnea y las retracciones intercostales y disminuye la función respiratoria. Puede haber pérdida de peso y fiebre con leucocitosis. En la radiografía de tórax pueden aparecer nuevos infiltrados.<sup>1,9,22</sup> La aparición de eosinofilia y sibilancias es sugestiva de aspergillosis broncopulmonar alérgica.<sup>23</sup>

Aunque los senos paranasales están habitualmente opacificados, hay pocos o ningún síntoma clínico antes de la edad escolar o adolescencia, en que un grupo de pacientes pueden tener manifestaciones de sinusitis crónica.<sup>9</sup>

## TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS

Es importante el tratamiento antibiótico agresivo de las infecciones respiratorias para evitar el deterioro pulmonar, sin olvidar que el control de la enfermedad broncopulmonar debe tener un enfoque multidisciplinario.<sup>25</sup> Se debe favorecer el aclaramiento de las secreciones respiratorias (fisioterapia, actividad física, sustancias que disminuyan la viscosidad del esputo), controlar la respuesta inflamatoria excesiva (drogas antiinflamatorias, antiproteinasas, inhibidores del neutrófilo) y mantener un estado nutricional óptimo.<sup>1,2,9</sup>

Teniendo en cuenta la transmisión de *B. cepacia* en campamentos de verano y centros de atención para fibroquísticos, es importante evitar la infección cruzada y la transmisión nosocomial de éste u otros microorganismos, y establecer políticas de aislamiento en caso necesario.<sup>19-21</sup>

La antibioticoterapia en las exacerbaciones infecciosas debe ir dirigida al patógeno sospechado, se deben tomar muestras para cultivo y antibiograma.

En niños no colonizados con *Pseudomonas*, con cuadros ligeros, puede utilizarse un antibiótico oral: oxacilina, dicloxacilina o amoxicilina, una cefalosporina oral, cloranfenicol o incluso un macrólido.<sup>22</sup>

En el resto de los pacientes se recomienda la administración parenteral de 2 antibióticos durante 14 a 21 d. Habitualmente se utiliza una penicilina antipseudomonas con un aminoglucósido. Las cefalosporinas de tercera generación son una alternativa a la penicilina. Esta combinación resulta sinérgica y puede evitar la aparición de resistencia.<sup>1,9</sup>

Se necesitan altas dosis de antibiótico, ya que estas drogas no alcanzan buen nivel en el esputo y los fibroquísticos las metabolizan más rápido.<sup>1,9</sup> La capa de alginato de *la Pseudomonas mucoides* también constituye una barrera al paso del antibiótico.<sup>9</sup>

De acuerdo con la respuesta clínica y/o la susceptibilidad del patógeno identificado, se modificará el tratamiento impuesto (tabla).

No está definida la efectividad del antibiótico en aerosol por la baja concentración que alcanza la droga. En general, se prefiere usarlo para prevenir

**TABLA.** Antibióticos comúnmente utilizados en infecciones respiratorias de la fibrosis quística

Germen	Antibiótico	Dosis diaria		Vía	Subdosis
		Niños (mg por kg peso)	Adultos (g)		
<i>S. aureus</i>	Dicloxacilina	25-50	1-2	O	4
	Cefalexina	50-100	2	O	4
	Eritromicina	30-50	1	O	4
	Claritromicina	15	1	O	2
	Vancomicina	30-45	2	V	2
<i>H. influenzae</i>	Amoxicillin	25-50	1,5	O	3
	Amoxicillin + ácido clavulánico	25-50 + 7-10	1,5 + 0,375	O	3
	Cloranfenicol	70-100	1-2	O, V	4
	Cotrimoxazole	40 de SMS + 6-10 TMP	1,6 SMS + 0,36 TMP	O	2
	Ceftriaxone	50-100	1-2	V	2
<i>P. aeruginosa</i>	Amikacina	15-30	Igual al niño	V	2
	Tobramicina	10-20	Igual al niño	V	2
	Ciprofloxacina	20-40	1-2	O	2
	Ceftazidime	150	2-4	V	3
	Piperacilina	200-300	6-18	V	4
	Ticarcilina	200-400	6-18	V	4
	Azlocilina	300	6-18	V	4
	Carbenicilina	500	20-40	V	4

exacerbaciones, en pacientes colonizados con *Pseudomonas*, asociado o no a ciprofloxacina oral.<sup>1,9,25</sup>

Otro enfoque preventivo para reducir la frecuencia de exacerbaciones es la administración oral de un antibiótico antiestafilocócico, la flucoxacilina, durante los primeros años de la vida, aunque sus resultados son controversiales,<sup>2,9</sup> algunos señalan incremento en la emergencia de *Pseudomonas*.<sup>1</sup>

Aunque la mayoría de los autores recomienda la antibioticoterapia endovenosa para tratar las exacerbaciones, en Dinamarca se ha utilizado la administración rutinaria de 2 antibióticos cada 3 meses a los individuos colonizados, sin esperar recurrencias. La experiencia danesa plantea una mayor supervivencia sin desarrollo apreciable de resistencia bacteriana, aunque eleva los costos de tratamiento.<sup>9</sup>

Las exacerbaciones infecciosas respiratorias en la fibrosis quística contribuyen al deterioro pulmonar y afectan la supervivencia de estos enfermos. Es importante la vigilancia microbiológica periódica y en las reactivaciones, así como el reconocimiento de los signos y síntomas que indican una exacerbación infecciosa. El tratamiento agresivo con antibióticos y

el control integral de la enfermedad broncopulmonar es fundamental para la vida de estos enfermos. El equipo multidisciplinario que atiende pacientes fibroquísticos debe estar muy actualizado en todos estos aspectos para poder enfrentar este reto.

## SUMMARY

Infections exacerbations are leading cause of mortality in cystic fibrosis. Obstruction of airways by viscous secretions, local immunity disorders, and factor of adhesion and bacterial invasiveness, contribute to pathogenesis, associated with persistence of an increased inflammatory response. *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* are main infectious agents, as well as *Burkholderia cepacia* as a significant pathogen by its multiresistance with clinical deterioration and death. Exacerbations are characterized by an increase of pulmonary signs and symptoms, secretions from airways, general manifestations and inflammatory infiltrates in X-ray. Treatment must be multidisciplinary and to favour secretions drainage, to control an excessive inflammatory response, and to maintain an optimal nutritional status. Aggressive antibiotic-treatment is aimed to suspected or isolated pathogen. Authors recommend combination of antipseudomonas penicillin or cephalosporins together with a aminoglycoside for 14 days. This schedule may be used

in recurrences or each three months in patients having *Pseudomonas* colonies. Aerosols and antibiotics are used mainly to prevent recurrences.

*Subject headings:* CYSTIC FIBROSIS/drug therapy; CYSTIC FIBROSIS/complications; RESPIRATORY TRACT INFECTIONS/complications; ANTIBIOTIC/therapeutic.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ramsey BW. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. *New Engl J Med* 1996;335:179-87.
2. Rosenstein BJ, Zeitlin PL. Cystic fibrosis. *Lancet* 1998;351:277-82.
3. Hilman BC. Genetic and immunologic aspects of cystic fibrosis. *Ann Allergy Asthm Immunol* 1997;79:379-93.
4. Welsh NJ, Smith AE. Cystic fibrosis. *Sci Am* 1995;16:52-9.
5. Stern RC. The diagnosis of cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1997;336:487-91.
6. Konstan MW, Berger N. Current understanding of the inflammatory process in cystic fibrosis: onset and etiology. *Pediatr Pulmonol* 1997;24:137-42.
7. Balfour LIM, Klein NJ, Dinwiddie R. Randomized controlled trial of inhaled corticosteroids (Fluticasone propionate) in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1997;77:124-30.
8. Taylor RFH, Gaya H, Hodson ME. *Pseudomonas cepacia*: pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *Respir Med* 1998; 7:187-92.
9. Abreu e Silva FA, Dodge JA. Guidelines for the diagnosis and management of cystic fibrosis. WHO/HGN/ICF (M) A. 1996.
10. Davis PB. Evolution of therapy for cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1994;331:672-3.
11. Weller PH. Implications of early inflammation and infection in cystic fibrosis: a review of new and potential interventions. *Pediatr Pulmonol* 1997;24:143-6.
12. Conway SP, Pond MN, Watson A, Etherington C, Robey HL, Goldman MH. Intravenous colistin sulphometate in acute respiratory exacerbations in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1997;52:987-93.
13. Davies J, Bush A. Infection in patients with cystic fibrosis and congenital immune deficiencies. *Curr Opin Infect Dis* 1997;10:268-74.
14. Bradbury J. Salt in cystic fibrosis lung inhibits defensin. *Lancet* 1997;349:547.
15. Döring G. The role of proteinases from *Pseudomonas aeruginosa* and polymorphonuclear leukocytes in cystic fibrosis. *Drugs Today* 1997;33:393-403.
16. Ramphal R. The role of bacterial adhesion in cystic fibrosis including the staphylococcal aspect. *Infection* 1990;18:61-4.
17. Schivab VE, Wold AE, Carson JL, Leigh MW, Cheng P, Gilligan PH, et al. Increased adherence of *Staphylococcus aureus* from cystic fibrosis lungs to airway epithelial cells. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:365-9.
18. Ulrich M, Herbert S, Berger J, Bellon G, Louis D, Munker G, et al. Localization of *Staphylococcus aureus* in infected airways of patients with cystic fibrosis and in a cell culture model of *S. aureus* adherence. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;19:83-91.
19. Kumar A, Dietrich S, Schneider W, Jacobson R, Pouch DF, Robinson-Dunn BE, et al. Genetic relatedness of *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia* isolates from five cystic fibrosis centers in Michigan. *Respir Med* 1997;91:485-92.
20. Govan JRW, Brown PH, Maddison J, Doherty CJ, Nelson JW, Dodd M, et al. Evidence for transmission of *Pseudomonas cepacia* by social contact in cystic fibrosis. *Lancet* 1993;342:15-9.
21. Mahenthalingam E, Campbell M, Speert D. *Burkholderia cepacia* in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1995;332:819.
22. Phelan PD, Landau LI, Olinsky A. *Respiratory illness in children*. 3 ed. London: Blackwell Scientific, 1990:192-233.
23. Greenberg PA. Immunological aspects of lung diseases and cystic fibrosis. *JAMA* 1997;278:1924-30.
24. Abman SH, Ogle JW, Buttler-Simon N, Rumack CM, Accurs FJ. Role of respiratory syncytial virus in early hospitalizations for respiratory distress of young infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1988;113:826-30.
25. Ramsey BW, Gore EJ, Smith AL, Cooney MK, Reeding GJ, Foy H. The effect of respiratory viral infections on patients with cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1989;143:662-8.
26. Tsang V, Hodson ME, Yacoub MH. Lung transplantation for cystic fibrosis. *Br Med Bull* 1992;48:949-71.

Recibido: 16 de julio de 1998. Aprobado: 20 de agosto de 1998.

Dr. José González Valdés. Hospital Pediátrico Centro Habana, Morales y Benjumeda, Cerro, Ciudad de La Habana, CP 10600. Cuba.